

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

57

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

LADISLAS SEIDNER

Né le 13 Mai 1905 à CERNAUTI (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ANTAGONISME DE L'ADRÉNALINE ET DE CERTAINS EXTRAITS PANCRÉATIQUES

Président de thèse : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26. Rue Monsieur-le-Prince, 26

1933

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ANTAGONISME DE L'ADRÉNALINE
ET DE
CERTAINS EXTRAITS PANCRÉATIQUES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ANNÉE 1933
—

THÈSE

N°.....
—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

LADISLAS SEIDNER

Né le 13 Mai 1905 à CERNAUTI (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ANTAGONISME DE L'ADRENALINE ET DE CERTAINS EXTRAITS PANCRÉATIQUES

Président de thèse : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26. Rue Monsieur-le-Prince, 26

1933

I. — Professeurs

MM.

Anatomie
 Anatomie médico-chirurgicale et Chirurgie expérimentale
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et Histoire naturelle médicale
 Pathologie et Thérapeutique générales
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie et thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Professeur sans chaire

ROUVIERE.
 GREGOIRE.
 BINET.
 STROHL.
 DESGREZ.
 LEMIERRE.
 BRUMPT.
 BAUDOIN.
 CLERC.
 LENORMANT.
 ROUSSY.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 LOEPER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-
 LAVASTINE.
 FIESSINGER.
 Maur. VILLARET.
 CARNOT.
 BEZANÇON.
 ACHARD.
 Marcel LABBE.
 LEREBoullet.
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 TEISSIER.
 DELBET.
 CUNEO.
 LEJARS.
 GOSSET.
 TERRIEN.
 LEGUEU.
 COUVELAIRE.
 BRINDEAU.
 JEANNIN.
 J.-L. FAURE.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 Léon BERNARD.
 SERGENT.
 MAUCLAIRE.
 MULON.

II. — Agrégés en exercice

MM.

ALAJOUIANINE. trie.
 AUBERTIN ... Pathologie médicale.
 BENARD Henri. Pathologie médicale.
 BROCC ... Pathologie chirurgicale.
 BROCC ... Neurologie et Psychia-
 BRULE ... Pathologie médicale.
 BUSQUET ... Pharmacologie.
 GADENAT ... Pathologie chirurgicale.

MM.

CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-
 BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER . Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT ... Pathologie médicale.

MM.	
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELIER	Pathologie chirurgicale.
De GAUDART d'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
HOVELACQUE.	Anatomie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Chimie biologique.
LABBE Henri..	Hygiène .
LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MILLOT	Histologie.

MM.	
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
OBERLING ...	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHTER Fils .	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SEZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY- RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
GUENIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.

MM.	
NEVEU- LEMAIRE.	Parasitologie.
REITTERER ...	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DEBRE	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU ...	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.

MM.	
MATHIEU	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT ...	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ..	Clinique chirurgicale.
LEVY-SOLAL .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER ..	Clinique chirurgicale.
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	
FREY	
CHAILLEY-BERT, Agrégé	
LEDoux-LEBARD	
WEIL-HALLE	

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.	
Stomatologie.	
Education physique.	
Radiologie clinique.	
Puériculture.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE LÉO

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

*Professeur de Pharmacologie
à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine.*

Avec notre gratitude pour le
grand honneur qu'il nous a fait
d'accepter la présidence de cette
thèse.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE CLERMONT-FERRAND
ET DE PARIS

Je prie Monsieur le Professeur TIFFENEAU de bien vouloir accepter ici l'expression très respectueuse de mes remerciements pour l'honneur qu'il me fait de présider ma thèse.

Je prie Monsieur le Professeur SANTENOISE, qui a bien voulu m'associer à ses travaux, de recevoir ici l'expression respectueuse de ma reconnaissance pour son appui bienveillant et ses conseils précieux.

Je remercie ses collaborateurs du laboratoire d'Hydrologie thérapeutique et de Climatologie de la Faculté de Médecine de Nancy, grâce à l'obligeance desquels j'ai pu effectuer les expériences qui figurent dans ce travail.

Il m'est enfin un grand plaisir de remercier Monsieur le Docteur J. L. RÉGNIER, professeur agrégé à la Faculté de Pharmacie de Paris, pour tout l'intérêt qu'il a apporté à mon égard et à ce travail.

INTRODUCTION

Le problème de l'antagonisme de l'adrénaline et des extraits pancréatiques a été posé par les recherches de Eppinger, Falta et Rudinger sur les inter-relations et les corrélations fonctionnelles entre le pancréas, les surrénales et la thyroïde.

Ces auteurs ont étudié l'action réciproque des glandes endocrines soit par extirpation combinée des deux glandes, soit par extirpation d'une glande et par production d'un hyper-fonctionnement d'une autre. Cet hyper-fonctionnement avait été remplacé par l'injection d'extrait de la glande en question.

Dans leurs recherches étendues, Eppinger, Falta et Rudinger ont constaté entre autre l'action glycosurique de l'adrénaline aussi bien sur des chiens normaux que sur des chiens dépancréatés.

A la suite de ces expériences, ces auteurs ont conclu un peu hâtivement peut-être, et évidemment sur des preuves insuffisantes, à l'existence d'un antagonisme fonctionnel entre le pancréas et les surrénales.

E. Gley, reprenant l'étude systématique des actions réciproques glandulaires, critique les conclusions des

auteurs viennois à la suite de la série expérimentale que cet auteur nous expose dans la note suivante présentée à la Société de Biologie.

« La théorie des actions réciproques glandulaires soutenue par Eppinger, Falta et Rudinger n'a pas résisté en ce qui concerne la glande thyroïde et les surrénales à l'épreuve d'une vérification expérimentale directe. J'ai soumis à une vérification du même genre la question des rapports réciproques entre pancréas et surrénales.

« D'après la théorie, puisque le pancréas exerce normalement une influence modératrice continue sur le fonctionnement des surrénales, la suppression de ce frein, résultant de la suppression même de la glande, doit donner lieu à une augmentation d'activité de l'appareil chromaffine et cette activité accrue peut se révéler par un accroissement du pouvoir physiologique de l'extrait préparé avec les surrénales recueillies sur des animaux préalablement privés de pancréas.

« Les expériences, toutes pratiquées sur les chiens, sont de deux sortes : les unes concernent des animaux auxquels on avait enlevé tout le pancréas et qui étaient diabétiques, les autres, des animaux sur lesquels, à la suite d'une injection de gélatine ou de suif dans le canal de Wirsung, le pancréas était complètement sclérosé. Chez ces derniers, les fonctions digestives de l'organe avaient été par conséquent abolies ; mais la fonction nutritive (action sur le métabolisme des hydrates de carbone) subsistait. Immédiatement après la mort,

sur tous ces animaux, les capsules surrénales furent enlevées, desséchées dans le vide et l'extrait de ces organes fut éprouvé quelques jours après, soit sur le chien, soit sur le lapin, au point de son pouvoir vaso-constricteur.

« Les résultats obtenus sont très nets. La teneur en adrénaline de toutes les glandes recueillies à en juger par l'action des extraits sur la pression artérielle, ne s'est pas montrée supérieure à celle des extraits de glandes normales, elle n'était pas inférieure non plus. Les variations observées quelquefois restent dans la limite des variations normales. C'est ici le lieu de rappeler une constatation que j'ai eu l'occasion de faire avec Quinquaud, à savoir que les extraits de pancréas ne diminuent pas le passage de l'adrénaline dans le sang veineux ».

Toutefois, la découverte de l'insuline par les physiologistes de Toronto permettant aux expérimentateurs de travailler avec une substance véritablement hormonale a remis à l'ordre du jour l'étude des actions pharmacodynamiques et physiologiques des extraits pancréatiques.

Et précisément, la constatation par un assez grand nombre d'auteurs d'effets hypotenseurs consécutifs à l'administration d'insuline, a posé à nouveau l'étude de l'antagonisme du pancréas et des surrénales et en particulier des effets de l'insuline et de l'adrénaline sur la pression artérielle. De plus, l'extraction de certaines

substances telles que les extraits pancréatiques désinsulinés de P. Gley et Kisthinios ou la Kallicréine de Frey et Kraut à laquelle ces auteurs attribuent une origine pancréatique a posé de nouveau le problème de l'antagonisme de l'adrénaline et des substances d'origine pancréatique.

Enfin, la mise en évidence de l'isolement par Sante-noise et ses collaborateurs d'une nouvelle hormone pancréatique, la vagotonine et la mise en évidence de son action sur la régulation de la pression artérielle apporte encore des arguments en faveur de l'existence de corrélations fonctionnelles entre le pancréas et les surrénales.

C'est pourquoi, il nous a semblé intéressant de réunir dans le présent travail les diverses données expérimentales concernant l'étude de l'antagonisme de l'adrénaline et des diverses substances extraites du pancréas.

Nous exposons d'abord les résultats obtenus avec les substances extraites du pancréas pour lesquelles il n'a pas été apporté la démonstration de leur caractère hormonal.

Nous exposons ensuite les résultats expérimentaux concernant l'étude de l'antagonisme de l'adrénaline et de l'insuline. Enfin, nous rapporterons divers résultats expérimentaux, en partie personnels, concernant l'étude de l'antagonisme de l'adrénaline et de la vagotonine, substances dont le caractère hormonal est établi par des expériences d'ablation et de transfusion.

PREMIERE PARTIE

*Etude de l'antagonisme de l'adrénaline et de diverses
substances extraites du pancréas*

I

ANTAGONISME DE LA CHOLINE ET DE L'ADRENALINE

Desgrez et Chevalier, étudiant l'action pharmacodynamique de la choline, ont montré que cette base exerçait une action très importante sur la pression artérielle et ont établi l'existence d'un antagonisme entre la choline et l'adrénaline.

Rappelons à ce propos que la choline ($\text{OHCH}^2 \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{N}(\text{CH}^3)_3 \text{OH}$, hydrate-triméthyl-ammonium-éthanol) est un excitant des terminaisons para-sympathiques et que cette propriété est encore bien plus prononcée pour son dérivé acétylé : l'acéthyl-choline. L'adrénaline ($(\text{OH})^2 \cdot 3.4 - \text{C}^1\text{H}_3 - \text{CHOH} - \text{CH}^2 - \text{NHCH}^3$, dioxy-phényl-éthanol-méthyl-amine), d'autre part est bien connue comme étant l'excitant classique des terminaisons du sympathique.

Dans une note présentée à l'Académie des Sciences, Desgrez et Chevalier apportent les précisions suivantes :

« En se demandant quelle serait l'influence de l'adrénaline et de la choline injectées simultanément dans

l'économie les auteurs ont pu observer que par injection de chlorhydrate de choline et d'adrénaline, associées à des doses convenables, un quart de milligramme d'adrénaline et 10 centigrammes de choline pour un chien de 12 kgs, on n'obtient aucun changement marqué de la pression artérielle, mais seulement des modifications du rythme et de l'énergie cardiaque. En augmentant la dose de choline, on peut même obtenir une prédominance de son action propre c'est-à-dire un abaissement de la tension artérielle. Cet antagonisme paraît s'étendre à l'influence de la choline sur les sécrétions et à sa toxicité. Il ne se manifeste pas sensiblement vis-à-vis de l'action excitante bulbo-médulaire exercée par des doses élevées de choline.

Desgrez et Chevalier concluent donc de la façon suivante :

1° — Injectée au chien par voie intra-veineuse, à la dose de 5 milligrammes par kilogramme, la choline produit un abaissement de la pression artérielle qui peut atteindre 5 centimètres de mercure. A cette modification de courte durée succède un abaissement plus faible, 2 centimètres de mercure, qui se maintient pendant quelques heures ;

2° — La choline se comporte comme un antagoniste de l'adrénaline. On peut, en effet, associer ces deux substances en quantité telle que leur effet propre se trouve neutralisé vis-à-vis de la pression artérielle ».

II

ANTAGONISME DE L'ADRENALINE ET DE L'EXTRAIT PANCREATIQUE DE GAUTRELET

Gautrelet, ayant constaté la présence de choline dans certaines glandes, attribue l'action hypotensive de ces glandes à la production de choline. Il parvient ainsi à préparer un extrait pancréatique hypotenseur qui se montre antagoniste de l'action hypertensive de l'adrénaline.

Gautrelet nous décrit la préparation de son extrait de la façon suivante : « La glande, aussitôt l'animal abattu, est hachée finement, triturée et mise à macérer dans un mélange de sérum et d'alcool à 90°. Après deux heures environ, l'albumine était précipitée par le sulfate de magnésie et un excès d'alcool : on filtre et le filtrat était évaporé au bain-marie, en sorte que la température ne dépassait pas 40° à 50°. Evaporation à sec et reprise du résidu par l'alcool absolue en petite quantité ».

Cet auteur a exposé sa conception sur l'action et sur l'origine de la choline dans de nombreuses notes présentées à la Société de Biologie ainsi que dans son

mémoire paru dans le Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. Nous y relevons les précisions suivantes : Lesage a observé de l'hypotension après injection des sucs pancréatiques et les recherches de Mazurkiewickz abondent dans le même sens. Ces faits, entre autres, nous ont conduit à penser que c'était la choline, substance sécrétoire et hypotensive, qui était le principe actif et hypotenseur des glandes, foie, reins, pancréas, ovaires, rate et thyroïde, pour ne citer que celles sur lesquelles nos recherches ont porté.

Nos expériences ont confirmé nos vues: 100 grammes de pancréas de mouton sont traités comme nous l'avons indiqué. Après précipitation par l'alcool et évaporation le résidu est repris par 20 ccm de sérum, si l'on injecte à un chien de 15 kilos dans la saphème 10 ccm de la solution, la pression prise à la carotide baisse aussitôt de 2 cm. 1/2.

Si la choline a été précipitée par le chlorure de platine, il n'y a aucune hypotension même passagère.

Gautrelet conclut donc qu'il suffit de précipiter la choline de l'extrait alcoolique pancréatique hypotenseur pour que celui-ci devienne inactif. La choline joue donc dans l'organisme un rôle considérable. Les glandes qui la renferment sont solidaires (corrélation fonctionnelle) et elles jouent un rôle antagoniste de celui des organes chromaffines (couche corticale des surrénales surtout). Aussi bien pour neutraliser l'action glucosurique que l'action hypertensive de l'adrénaline.

III

ANTAGONISME DE L'ADRENALINE ET DES EXTRAITS PANCREATIQUES DE NOYONS

Noyons, au IX^e Congrès International de Physiologie, rapporta une série de faits expérimentaux obtenus par lui avec des extraits de pancréas broyé ou avec des perfusats de pancréas, lui ayant permis de conclure à un antagonisme des produits de sécrétion interne du pancréas et des capsules surrénales.

Des injections d'adrénaline et d'extrait de pancréas broyé ont été faites chez les animaux : *a)* normaux ; *b)* sans capsules surrénales ; *c)* sans pancréas ; *d)* sans capsules, ni pancréas. L'effet de ces injections a été étudié sur la pression sanguine enregistrée à la carotide.

Contrairement à l'action de l'adrénaline, une injection de pancréas broyé diminue la pression sanguine.

L'animal sans capsules surrénales est pour l'adrénaline beaucoup moins sensible que l'animal normal ou l'animal à qui on a enlevé les capsules et le pancréas.

L'ablation des capsules surrénales rend l'animal, dans une certaine mesure, réfractaire à une injection d'adré-

naline. Seulement, des injections réitérées tendant à rétablir peu à peu l'effet normal en neutralisant un facteur nuisible (produit de sécrétion interne du pancréas) font réapparaître enfin l'action typique de l'adrénaline: phénomène de sommation ou d'adrénalinisation. Ce phénomène se présente aussi chez l'animal en possession de ses capsules où on a enrichi le milieu interne d'une grande quantité d'extrait pancréatique par des injections abondantes de cet extrait.

L'animal, privé et de ses capsules et de son pancréas, rappelle cependant le milieu interne d'un animal normal en équilibre quant à sa sécrétion interne des capsules surrénales et de son pancréas.

Les produits pancréatiques agissent seulement en présence des produits des capsules surrénales.

Les pneumogastriques peuvent influencer l'action d'une injection d'adrénaline. En effet, l'excitation du pneumogastrique droit cause une action moins faible que celle ordinairement provoquée par une injection d'adrénaline, pourvu toutefois qu'un certain laps de temps soit écoulé entre l'excitation et le moment de l'injection. Cette influence des pneumogastriques ne provient ni directement du cœur, ni des vaso moteurs, mais porte sur l'intensité de la sécrétion interne du pancréas.

Les produits de sécrétion interne du pancréas, obtenus en irrigant par voie artérielle le pancréas, agissent de la même manière que l'extrait de pancréas broyé.

IV

ANTAGONISME DES EXTRAITS PANCREATIQUES DESINSULINES DE PIERRE GLEY ET KISTHINIOS ET DE L'ADRENALINE

Dans une lecture faite à l'Académie de Médecine, le 27 novembre 1928, Pierre Gley et N. Kisthinios ont montré que certains extraits pancréatiques contenant de l'insuline, substance caractérisée par son action hypoglycémiante, renferme également une substance hypotensive.

« Voici une série d'expériences entreprises par ces auteurs avec l'insuline Y qui abaisse fortement la pression sanguine et avec l'insuline Z qui n'agit sur la pression artérielle qu'à de très hautes doses.

19 juillet. Chien mâle, 13 kilogrammes. Anesthésie : chloralose 0 gr. 10 par kilogramme. Enregistrement de la pression artérielle par le bout central de la carotide gauche avec un kymographe. Injection par la saphène.

En injectant 0 gr. 0001 de chlorhydrate d'adrénaline on obtient une élévation de la pression artérielle de 106 mm.

En injectant ensuite une solution contenant la même quantité d'adrénaline additionnée de 40 unités cliniques d'insuline Y on obtient une baisse de la pression suivie d'une élévation de 34 mm.

En injectant la même quantité d'adrénaline mais avec 60 unités cliniques d'insuline Y on a une baisse sans élévation ultérieure.

Pour terminer, après quelques minutes de repos, on refait une injection de 0 gr. 0001 d'adrénaline pure. On obtient une élévation de la pression de 96 mm. de même ordre de grandeur (à 1/10^e près) par conséquent que celle obtenue avant les injections d'insuline.

Cette expérience choisie entre d'autres de même résultat, montre qu'une insuline capable d'abaisser la pression artérielle peut empêcher l'action hypertensive de l'adrénaline. Avec une insuline, au contraire, sans action sur la pression artérielle, on ne peut mettre en évidence cette propriété.

Voici le protocole d'une expérience semblable à la précédente, mais faite avec l'insuline Z qui, à l'encontre de l'insuline Y n'agit sur la pression artérielle qu'à très haute dose.

26 juillet, chien mâle, 15 kgs, anesthésie, chloralose, 0,10 par kg. Enregistrement de la pression artérielle avec un kymographe par le bout central de la carotide gauche. Injection dans la saphène.

Avec une injection de 0 gr. 00003 d'adrénaline on obtient une élévation de la pression de 48 mm.

En injectant en même temps la même quantité d'adrénaline et 80 unités cliniques d'insuline Z on a une élévation de la pression de 36 mm.

On vient de voir que 60 unités cliniques d'insuline Y ont neutralisé complètement une élévation de la pression de 106 mm. produite par 0,00001 d'adrénaline.

D'autres expériences ont donné des résultats pareils. L'insuline Z, même à très forte dose, diminue à peine l'action de l'adrénaline.

Les expériences de neutralisation de l'action hypertensive de l'adrénaline donnent donc le même résultat que la recherche de l'action sur la pression artérielle. A quantité de substance hypoglycémiant égale, certaines préparations d'insuline abaissent la pression artérielle et neutralisent l'action hypertensive de l'adrénaline tandis que d'autres ne le font pas. Les premières contiennent donc vraisemblablement des matières extractives provenant du pancréas et agissant sur le système vaso-moteur tandis que d'autres en sont plus ou moins dépourvus ».

Dans une note, présentée à la Société de Biologie, le 15 décembre 1928, Pierre Gley et Kisthinios ont dit qu'il est possible de débarrasser les extraits pancréatiques de l'insuline qu'ils contiennent et d'obtenir ainsi un extrait privé de pouvoir hypoglycémiant et conservant ses propriétés hypotensives.

Voici la technique dont ils se sont servis pour la préparation de leurs produits : on ajoute à une macération alcoolique de pancréas, contenant 13,2 unités cliniques d'insuline par cm³ et débarrassée de l'alcool par distillation, un volume égal d'une solution saturée de sulfate d'ammoniaque, il se forme rapidement un précipité que l'on sépare par filtration ; la liqueur filtrante est additionnée d'alcool à 95° jusqu'à titrer 80°. Pour précipiter le sulfate d'ammoniaque, on filtre. Le filtrat est débarrassé de l'alcool par évaporation au bain-marie à une douce chaleur. On obtient finalement un liquide aqueux, ce liquide contient encore des traces de sulfate d'ammoniaque, mais en trop faible quantité pour influencer l'essai physiologique.

Ce liquide est complètement privé de pouvoir hypoglycémiant, d'après les auteurs. En effet, on en injecte 1,5 cm. sous la peau d'un lapin pesant 1.935 grammes et à jeun depuis la veille. La glycémie est à ce moment de 0 gr. 860 par litre ; 2 heures après elle est de 0 gr. 865. Par contre, ce liquide a conservé sa substance hypotensive.

Gley et Kisthinios ont ensuite cherché le mécanisme de l'action physiologique de la substance hypotensive pancréatique.

S'agit-il d'un antagonisme entre cette substance et l'adrénaline sécrétée par les surrénales, et à laquelle certains auteurs, parmi lesquels M. le Professeur Vaquez, font jouer un rôle primordial dans l'athérome

et l'hypertension artérielle ? Certaines expériences qu'ils ont faites plaident dans ce sens.

La substance hypotensive du pancréas est capable de neutraliser l'action hypertensive de l'adrénaline.

En injectant simultanément de l'adrénaline et de l'extrait pancréatique dans la veine d'animaux dont la pression artérielle était enregistrée, ils ont observé, en effet, que l'action hypertensive de l'adrénaline est supprimée.

D'autre part, reprenant avec le professeur Vaquez une ancienne expérience de Ghédini qui avait vu que la toxicité de l'adrénaline injectée par voie intra-veineuse chez le lapin est diminuée si on injecte en même temps une macération de pancréas frais dans l'eau salée physiologique, ils ont obtenu ce phénomène avec l'extrait pancréatique désinsuliné.

Dans une première série d'expériences ils ont injecté en même temps une dose mortelle d'adrénaline et 5 cm³ d'extrait pancréatique, soit suivant l'étalonnage, 40 unités hypotensives de la préparation. Voici le résultat d'une de ces expériences.

5 lapins neufs pesant 1 k. 800 à 2 k. 500 reçoivent par voie intra-veineuse 0 gr. 001 d'adrénaline et 40 unités hypotensive pancréatique. Ils résistent tous. D'autre part, à titre de témoin 5 autres lapins (également neufs) pesant 1k. 900 à 2 k. 700 reçoivent 0 gr. 001 d'adrénaline seule, par voie intra-veineuse. Quatre meurent immédiatement.

D'après cette expérience, et d'autres du même type, la toxicité de l'adrénaline est atténuée par la préparation.

L'expérience réussit également si l'injection pancréatique a précédé, même de deux jours, celle de l'adrénaline.

Un autre point paraît intéressant à signaler. On sait que les animaux intoxiqués par l'adrénaline présentent en dehors des phénomènes convulsifs de l'œdème aigu du poumon. Gley et Kisthinos ont constamment observé ce phénomène chez leurs animaux. Par contre, chez ceux qui ont été préservés de la toxicité de l'adrénaline par l'extrait pancréatique désinsuliné, ils n'ont jamais observé cet œdème. D'autres, qui avaient reçu une dose toxique d'adrénaline et en même temps une dose de substance hypotensive pancréatique, insuffisante pour les préserver, n'ont également jamais présenté d'œdème aigu du poumon.

Le principal mécanisme de l'action de l'extrait pancréatique désinsuliné, d'après les auteurs, est donc la neutralisation des divers effets de l'adrénaline. Néanmoins, certains arguments, tirés non plus du laboratoire mais de la clinique, les ont encore orientés vers l'idée d'une action trophique des extraits pancréatiques désinsulinés sur les parois des vaisseaux.

D'autre part, d'après Gley et Kisthinos, rien ne permet de supposer que cette substance hypotensive extraite du pancréas soit normalement sécrétée par cet organe et joue le rôle d'une hormone : « Ce n'est sans

doute, écrivent-ils, qu'un produit du métabolisme cellulaire que les réactifs employés dans la préparation des extraits pancréatiques séparent de ces complexes ou un produit qui se formerait au cours même de ces préparations ».

Les précédents résultats ont été confirmés par les recherches de Alessandri, Landa et Cerutti qui ont d'ailleurs obtenu avec des extraits de cervelle et de foie, préparés par la même technique que celle utilisée pour les extraits pancréatiques désinsulinés, le même effet hypotenseur avec, en particulier, l'inhibition de l'effet hypertenseur de l'adrénaline.

Dans une note présentée à la Société de Biologie, ces auteurs terminent d'ailleurs par les conclusions suivantes :

« A concentration égale, les extraits préparés avec la cervelle paraissent être plus actifs que les extraits pancréatiques ou hépatiques. De même que pour le pancréas, les extraits glycéro-aqueux, se montrent inactifs au point de vue qui nous occupe.

« Tous ces faits nous amènent à la conclusion que l'effet hypotenseur des extraits pancréatiques désinsulinés est fonction d'une substance de nature encore non déterminée et qui se rencontre également dans les extraits convenablement préparés d'autres organes. L'hypotension produite par les extraits pancréatiques ne leur est pas propre et tient au mode de préparation ».

V

ANTAGONISME DE L'ADRENALINE ET DE LA KALLICREINE (PADUTINE)

Abelous et Bardier avaient décrit la présence dans les urines de deux substances : l'une provoquant l'hypertension en injection intraveineuse, l'autre l'hypotension.

Frey et Kraut ont repris la question et sont parvenus à isoler des urines à l'état relativement très purifié, une substance qui s'est montrée très active sur la pression artérielle et le cœur. Ils ont montré ensuite que le même procédé de préparation (précipitation par l'acétate d'urane, dialyse, etc.) permet d'isoler du sang une substance ayant des propriétés chimiques et pharmacodynamiques identiques à la substance qu'on trouve dans les urines. Dans le sang circulant, cette substance se trouve, d'après les auteurs, sous forme inactive, combinée à une substance inactivatrice mais serait susceptible dans certaines conditions du milieu de se libérer de cette combinaison et d'exercer alors son action caractéristique au niveau des vaisseaux.

L'origine de cette « hormone circulatoire », comme l'avaient appelée au début de leurs recherches Frey et

Kraut, a été attribuée plus récemment par les mêmes auteurs à une fonction endocrine du pancréas. Cette origine pancréatique a déterminé les auteurs à lui donner le nom de kallicréine (*καλλικρησα* = pancréas dans Hippocrate).

« La kallicréine, disent-ils, n'a pas encore été obtenue à l'état absolument pure et sa constitution chimique exacte n'est pas connue. Les préparations les plus pures renferment 0 mmg. 1 de substance organique par unité biologique.

Chez les animaux réagissant bien, 1/100^e de milligramme de cette substance exerce déjà sur la circulation une action sensible. Sur cette substance purifiée toutes les réactions de l'albumine restent négatives. Elle est donc pratiquement désalbuminée.

La kallicréine est un corps de poids moléculaire élevé, elle dialyse très difficilement et est retenue dans les ultrafiltres, cette substance est particulièrement labile. Une température de 60°, l'action des acides, des bases ou de l'alcool détruisent son activité. Elle n'a pas d'identité chimique avec d'autres substances agissant sur la circulation ; telles que l'histamine, la choline, l'acétyl-choline ou l'acide adénylique ».

Les quantités actives de la kallicréine, d'après Frey et Kraut, provoquent en injection intraveineuse, une diminution de la pression carotidienne moyenne d'environ 30 à 40 %, après administration de quantités plus élevées mais non toxiques, la pression artérielle baisse

souvent de 50 %, on observe la baisse de la pression toujours chez des animaux jeunes. La baisse est quelquefois moindre chez les animaux âgés.

La chute de pression se produit assez brusquement et atteint 20 à 30 secondes après le commencement de l'action le niveau le plus bas. Puis, la pression revient lentement à la normale.

En général, celle-ci est atteinte assez exactement ; rarement, elle reste très légèrement diminuée. Mais Frey et Kraut ont aussi observé, surtout avec des injections très répétées de petites quantités, que la pression revient et dépasse parfois légèrement le niveau de départ et finalement arrive à le dépasser assez notablement.

Après injection des petites quantités, la pression de départ est atteinte au bout de 5 à 10 minutes ; avec des doses plus élevées, par exemple, 5 à 10 fois la dose habituelle, la chute est plus considérable et la pression ne revient à la normale que 10 ou 20 minutes après. Même si l'on injecte 20 à 30 fois plus que la quantité habituelle, la pression revient de nouveau à son niveau antérieur.

Cette chute de la pression n'est pas due, d'après les auteurs, à une diminution du travail cardiaque, bien au contraire, on constate une accélération du rythme et une augmentation des amplitudes.

Puisque l'action dépressive de la kallicréine sur la pression sanguine ne repose pas sur une diminution de

l'activité cardiaque, on doit en trouver la cause dans une modification des vaisseaux.

La question de l'influence par action centrale ou périphérique sur les vaisseaux est tranchée par le résultat de la section de la moelle cervicale ; puisque la kallikréine agit même après cette intervention en provoquant une chute de pression, le point d'action doit se trouver dans la périphérie, c'est-à-dire dans la paroi des vaisseaux même.

La dilatation dans un grand territoire circulatoire (la seule qui puisse être suivie d'une chute de pression) pourrait être due, soit à une paralysie des vaso-constricteurs, soit à une excitation des vaso-dilatateurs.

Si on injecte de l'adrénaline pendant la durée de l'action de la kallikréine on n'enraye que légèrement et passagèrement la chute de pression, mais on n'obtient pas le relèvement de la pression jusqu'au niveau initial ou encore moins au delà.

Dans le même sens, parle l'expérience contraire. La kallikréine injectée pendant l'action de l'adrénaline, provoque une chute de pression notable ; elle est donc capable de vaincre l'action de l'adrénaline.

Si on mélange les deux substances en proportions convenables, leurs effets sur l'amplitude s'additionnent mais leurs effets sur la pression se neutralisent dans une certaine mesure.

D'après les auteurs, on pourrait conclure de ces constatations que les deux agents pharmacologiques ont le

même point d'attaque mais agissent en sens contraire.

Mais il leur semble plus probable que la substance agit plutôt sur la paroi du capillaire même. Les modifications qu'on observe avec des doses toxiques, semblent le montrer. Tandis que les injections de petites quantités, même très répétées, ne lèsent jamais la paroi vasculaire ; ces auteurs ont observé avec les doses mortelles des hémorragies graves disséminées qu'on doit considérer comme résultant des lésions directes des parois vasculaires.

Ajoutons enfin, que d'après les auteurs, la section des vago-sympathiques chez le chien, l'atropinisation préalable de l'animal, ainsi que la novocaïnisation du myocarde n'empêche pas les actions caractéristiques de la kallicréine.

DEUXIEME PARTIE

*Etude de l'antagonisme de l'adrénaline
et des hormones pancréatiques*

ETUDE DE L'ANTAGONISME DE L'ADRENALINE ET DE L'INSULINE

Les auteurs qui avaient admis un antagonisme entre l'adrénaline et l'extrait pancréatique croyaient trouver après la découverte de l'insuline, par Banting, une confirmation de leur conception. En effet, l'insuline élève le seuil d'assimilation des hydrates de carbone. Son action se traduit par une hypoglycémie rapide et chez le sujet malade par une rapide diminution de la glycosurie. L'adrénaline, au contraire, abaisse le pouvoir d'utilisation des hydrocarbonés, elle provoque de l'hyperglycémie et peut même déterminer une glycosurie passagère.

Mais on savait aussi que l'antagonisme entre l'adrénaline et l'extrait pancréatique se manifeste encore sur d'autres terrains et l'action cardio-vasculaire de l'adrénaline étant particulièrement intense, il était dans notre intérêt de voir si, de ce côté aussi, on observerait un antagonisme entre l'adrénaline et l'insuline.

Bien qu'un bon nombre d'auteurs se soient déjà occupés de cette question, les résultats publiés sont assez contradictoires.

Labbé et Renault ont injecté au lapin et à l'homme des doses thérapeutiques d'extrait surrénal et ont obtenu une réaction d'hyperglycémie dans une autre série d'expériences, ils ont injecté simultanément de l'insuline et de l'extrait surrénal et ont conclu à une action antagoniste sur la glycémie entre l'insuline et l'extrait surrénal.

Les observations de Heks et von Szakall semblent montrer que l'insuline est capable de supprimer l'action vasculaire de l'adrénaline.

Kogan, à son tour, a observé le phénomène suivant : l'insuline en dose non toxique ne provoque chez le chien qu'une diminution faible et de courte durée de la pression sanguine, mais elle inhibe déjà l'action hypertensive de l'adrénaline. Des doses toxiques d'insuline diminuent nettement la pression artérielle et inhibent, correspondamment, l'action hypertensive des doses plus fortes d'adrénaline.

Mais cet auteur montre que cet antagonisme n'est qu'apparent et qu'il est dans l'organisme, *in vivo*, la base d'une corrélation physiologique telle, que la diminution de la fonction pancréatique doit provoquer, pour rétablir l'équilibre, une diminution de la fonction surrénale.

Kogan conclut donc que l'insuline agit dans un organisme animal normal d'une façon contraire à l'adrénaline mais, que cette action est équilibrée par la contre-action de l'adrénaline, ce qui crée les conditions d'une corrélation.

Enfin, le travail le plus intéressant dans ce domaine nous paraît être celui de Plumier-Clermont et Garot, qui ont étudié ce problème à l'aide des expériences suivantes :

« Ces expériences ont porté sur le chien et sur le lapin, on a utilisé pour ces recherches l'insuline Byla (française) qui se présente en poudre que l'on dissout extemporainement dans du liquide physiologique, et l'insuline Léo (danoise) qui se livre en solution alcoolisée. On a choisi, d'autre part, l'adrénaline Takamine (P. D.) à 1/10^e ou 1/100^e en solution à 1/1000^e. Elle a été utilisée pure ou diluée dans du liquide physiologique suivant la dose nécessaire.

« L'animal à jeun depuis douze à dix-huit heures était anesthésié par injection sous-cutanée, d'un centigramme de chlorhydrate de morphine par kilogramme. On lui faisait respirer, en outre, quelques bouffées de chloroforme au moment de la mise à nu des vaisseaux. Une canule reliait l'artère crurale au manomètre à mercure d'un kymographe, l'injection des substances médicamenteuses se faisait directement dans la veine crurale.

« Expérience n° 1 (28 avril 1925). Chien de 7 kilogrammes, 7 centigrammes de morphine, chloroforme.

« Pression artérielle crurale gauche, Mx 14,1 ; pouls, 90 ; Mn, 9,9.

« Glycémie: 1,18 grammes.

« 9 h. 45 : 15 unités cliniques d'insuline Byla dans la veine crurale.

« 9 h. 46 : Mx. 14 ; pouls, 90 ; Mn. 10.

« 9 h. 48 : Mx. 14,4 ; pouls, 90 ; Mn. 10.

« 9 h. 52 : Mx. 14,2 ; pouls, 90 ; Mn. 10,1.

« 9 h. 57 : Mx. 14 ; pouls, 90 ; Mn. 8.

« 10 h. : Mx. 13,9 ; pouls, 90 ; glycémie, 0 gr. 63 ; Mn. 8,2.

« 10 h. 9 : injection dans la veine crurale de 7/10^e de milligrammes d'adrénaline en solution 1/1000^e.

« 10 h. 10 : Mx. 21,2 ; pouls, 16 ; Mn. 11.

« 10 h. 13 : Cessation de l'adrénaline.

« 10 h. 20 : Injection dans la veine crurale, 7/10^e de milligrammes d'adrénaline et 15 unités cliniques d'insuline.

« 10 h. 22 : Mx. 22,8 ; pouls, 19 ; Mn. 11,4.

« 10 h. 24 : Cessation de l'action de l'adrénaline.

« 10 h. 41 : Mx. 10,4 ; pouls, 120 ; Mn. 8,8.

« 10 h. 42 : Injection dans la veine crurale, 7/100^e de milligrammes d'adrénaline et 15 unités cliniques d'insuline.

« 10 h. 43 : Mx. 16,8 ; pouls, 34 ; Mn. 10.

« 10 h. 44 : Cessation de l'action de l'adrénaline.

« 10 h. 50 : Injection dans la veine crurale de 7/100^e de milligrammes d'adrénaline et de 15 unités cliniques d'insuline.

« Pendant quinze minutes, légère augmentation de la pression. Le Mx passe de 8,8 à 12, pas de ralentissement du pouls.

« 11 h. : Injection dans la veine crurale de 7/1000^e de milligrammes d'adrénaline. Action absolument identique à la précédente.

« Mx avant l'injection, 9,6 ; Mx après l'injection, 12,8 ; durée de l'action, 15 secondes.

« Expérience n^o 2 (12 mai 1925). Lapin de 2 k. 1/2. Anesthésie à l'éther.

« 10 h. 4 : Pression artérielle crurale gauche, 13,6 ; pouls, 280.

« 10 h. 5 : Injection dans la veine crurale de 15 unités cliniques d'insuline Byla.

« 10 h. 6 : Aucune modification du tracé.

« 10 h. 10 : Mx. 13,4 ; pouls, 290.

« 10 h. 12 : Injection dans la veine crurale : adrénaline, 1 p. 1000 en solution à 1/10^e, 1 ccm. — Insuline Byla : 15 unités cliniques.

« 10 h. 13 : Mx. 19,8 ; pouls, 290.

« 10 h. 15 : Cessation de l'action de l'adrénaline.

« 10 h. 17 : Injection dans la veine crurale d'adrénaline à 1 p. 1000 en solution à 1/10^e, 1 ccm.

« 10 h. 18 : Mx. 18 ; pouls, 306 ; même action que plus haut.

« 10 h. 25 : Injection dans la veine crurale : adrénaline à 1 p. 1000 en solution à 1/10^e, 1/4 de ccm. — Insuline Byla : 15 unités cliniques.

« Mx avant l'injection, 8,5 ; Mx après l'injection 15,6.

« 10 h. 27 : Cessation de l'action de l'adrénaline.

« 10 h. 29 : Injection dans la veine crurale d'adrénaline à 1 p. 1000 en solution à 1/10^e, 1/4 de ccm., même action qu'à 10 h. 25.

« Expérience n° 3 (15 octobre 1925). Chien de 8 kgs. 8 centigrammes de morphine, chloroforme. Pression crurale droite : Mx. 11 ; pouls, 108 ; Mn. 7,4 ; glycémie, 0,775 gr.

« 10 h. 6. : Injection de 80 unités cliniques d'insuline Léo dans la veine crurale.

« 10 h. 8 : Mx. 11,1 ; pouls, 109 ; Mn. 6,9.

« 10 h. 15 : Mx. 10,8 ; pouls, 113 ; Mn. 7.

« 10 h. 20 : Mx. 10,8 ; pouls, 109 ; glycémie, 0,7 gr. ; Mn. 7.

« 10 h. 36 : Injection de 8/1000^e de milligrammes d'adrénaline, Takamine dans la veine crurale.

« 10 h. 37 : Mx. 15,4 ; pouls, 73 ; Mn. 7,4 ; durée de l'action, 1 minute 1/2.

« 10 h. 45 : Injection dans la veine crurale : adrénaline, 4/1000^e de milligramme ; insuline Léo : 30 unités cliniques.

« 10 h. 46 : Mx. 14 ; pouls, 88 ; Mn. 8 ; durée de l'action, 1 minute.

« 10 h. 50 : Injection de 160 unités cliniques d'insuline Léo dans la veine crurale, aucune modification ultérieure du tracé ».

« Ces expériences, disent Plumier-Clermont et Garot, nous donnent des résultats concordants. A aucun moment, pas plus chez le chien que chez le lapin, nous n'avons vu l'insuline apporter une modification quelconque au régime circulatoire. La fréquence du pouls, la pression artérielle, l'amplitude des contractions cardiaques, sont restées invariables après l'introduction de cette substance dans le sang. Nous faisons remarquer, cependant, que nous avons utilisé de fortes doses (15 unités cliniques pour un chien de 7 kilogrammes et pour un lapin de 2 kilog. 1/2 ; 80 unités cliniques et même 160 pour un chien de 8 kilogrammes), et que nos animaux étaient à jeun depuis douze à dix-huit heures, c'est-à-dire que nous réalisions les conditions optima d'action de l'insuline. Nous avons d'ailleurs vérifié, par le dosage de la glycémie, l'activité des produits utilisés, et chez le chien de l'expérience n° 1, le taux du sucre sanguin est tombé de 1,18 gr. à 0,63 gr. avec l'insuline Byla. Nous sommes donc autorisés à conclure que ni par elle-même, ni par son action hypoglycémiante, l'insuline n'exerce la moindre influence sur l'appareil cardio-vasculaire.

« Que faut-il penser, d'autre part, de son pouvoir inhibiteur vis-à-vis de l'adrénaline ? Si nous nous reportons au protocole des expériences, nous constatons que

chez les animaux déjà imprégnés d'insuline, l'adrénaline développe son action classique : hausse brusque de la pression, ralentissement considérable du pouls, augmentation de l'amplitude des systoles, puis, dans une seconde phase, accélération cardiaque. La même dose d'adrénaline injectée en mélange avec 15 unités cliniques d'insuline développe une action absolument identique quant à son intensité et à sa durée.

« Dans les expériences, décrites jusqu'à présent, l'adrénaline était injectée à assez forte dose, nous avons voulu rechercher le seuil de la sensibilité à l'adrénaline, en utilisant des dilutions de plus en plus grandes ; nous avons pu nous convaincre de la sorte que, malgré l'introduction dans le sang de quantités considérables d'insuline, cette sensibilité n'était nullement diminuée, puisque nous avons pu obtenir une action liminaire avec 7 sur 1.000 de milligrammes d'adrénaline. Or, l'adjonction à cette faible dose de 15 unités cliniques d'insuline, n'en a pas modifié l'action.

« Dans l'expérience n° 3, le chien avait reçu au début, 40 unités cliniques d'insuline, à vrai dire, cette dose massive n'a pas influencé considérablement sa glycémie. Mais, celle-ci était primitivement très basse. Une demi-heure après, l'injection intraveineuse de 8/1000 milligramme d'adrénaline, détermine une vive action cardiovasculaire. La moitié de cette dose, injectée peu après en mélange avec 30 unités d'insuline, développe une action à peine moins marquée. Le seuil d'action de

l'adrénaline n'est donc nullement relevé malgré l'imprégnation de l'animal par des doses massives d'insuline.

« Les choses se passent de la même manière chez le lapin où l'on voit l'adrénaline conserver toute son efficacité, en dépit de la présence dans le sang de grosses quantités d'insuline. Nous pouvons donc conclure que l'action cardio-vasculaire de l'adrénaline n'est nullement modifiée par l'insuline ».

Divers autres travaux ont établi que l'administration de l'insuline excitait la sécrétion de l'adrénaline. Hous-say, Lewis et Mollinelli ont voulu en particulier, établir plus nettement le rôle de la sécrétion surrénale. Ces auteurs ont employé, à cet effet, la méthode d'anostomose surréno-jugulaire de Tournade et Chabrol. Par ce procédé, la totalité du sang de la surrénale gauche d'un chien transfuseur, passe par anastomose veineuse à un chien transfusé.

Voici d'ailleurs leurs principales expériences :

Les chiens étaient chloralosés par voie veineuse, 45 à 70 minutes avant la transfusion. Dès qu'ils sont anesthésiés, ils sont préparés, puis maintenus recouverts et chauffés; dans ces conditions, au bout d'une demi-heure, la glycémie se stabilise puis tend à baisser lentement.

La glycémie a été déterminée toutes les 15 minutes, avant, pendant et après la transfusion, et cela pendant trois heures et demie, le glucose fut dosé par la méthode Folin et Wu.

Les chiens transfuseurs pesaient de 17 à 28 kilos (moyenne 24 kilos), les transfusés de 7 à 19 kilos (moyenne 12 kil. 700). L'anastomose surrénale étant établie, le bout libre de la veine donnait 4 à 11 ccm. de sang surrénal par minute, pendant la transfusion et au moment de la terminer on vérifiait que le passage du sang s'effectuait correctement.

Dans neuf expériences témoins on constate que la transfusion n'augmentait pas la glycémie du transfusé. Celle-ci ne dépassait jamais 0,25 p. 1.000 au-dessus du taux initial.

Dans huit expériences on injecta 3 unités cliniques d'insuline par voie veineuse au chien transfuseur dix minutes après l'anesthésie, une heure avant la transfusion qui était pratiquée au moment de l'hypo-glycémie (0,3 à 0,4 %). Dans ces conditions, on observe 7 fois sur 8 de l'hyper-glycémie chez les chiens transfusés avec des augmentations glycémiques de 0,64, 0,47, 1,90 3,00, 0,29, 0,61, 0,39 p. 1.000 au-dessus du taux initial.

Quelques expériences préalables montrèrent que si le transfuseur n'a pas une hypo-glycémie de moins de 0,5 p. 1.000 on ne constate pas d'hyper-glycémie chez le transfusé.

En injectant du glucose de façon à empêcher l'hypo-glycémie insulinique chez le transfuseur, le transfusé ne présente pas d'hyper-glycémie.

Dans sept expériences, nous avons coupé préalablement les nerfs splanchniques gauches (grands et petits)

du transfuseur, puis nous avons injecté de l'insuline. Quoique ces transfuseurs soient arrivés à des niveaux glycémiques très bas (entre 0,19 et 0,33 p. 1.000) les transfusés n'ont pas présenté d'hyper-glycémie.

Pour établir d'une façon approximative quelle dose d'adrénaline doit sécréter la surrénale gauche du transfuseur pour provoquer ces augmentations de glycémie chez les transfusés, nous avons injecté d'une façon continue de l'adrénaline (en solution dans 60 ccm. d'eau salée) par voie jugulaire, en une heure, à des chiens chloralosés. Pour obtenir une augmentation glycémique de 0,9 p. 1.000 (moyenne des chiens transfusés de la première série avec l'insuline) il faut injecter 0,005 milligrammes par kilogramme et par minute, soit en moyenne sept fois la quantité sécrétée normalement par les surrénales, d'après Cannon.

De ces expériences on peut déduire que, pendant l'hypo-glycémie insulinique, les surrénales élaborent une sécrétion hyper-glycémiante (vraisemblablement de l'adrénaline) qui est sous la dépendance des nerfs splanchniques et qui est due à l'hypo-glycémie.

II

ETUDE DE L'ANTAGONISME DE L'ADRENALINE ET DE LA VAGOTONINE

Santenoise et ses collaborateurs sont parvenus à retirer, au cours de ces dernières années, des extraits alcooliques de pancréas, une substance différente de l'insuline à laquelle ces auteurs ont donné le nom de vagotonine en raison de l'action qu'elle exerce sur l'activité fonctionnelle des centres parasympathiques.

Après plusieurs années de recherches, Santenoise et H. Penau sont parvenus à mettre au point diverses techniques de préparation de la vagotonine permettant d'obtenir avec un rendement convenable en quantité assez importante et dans des conditions assez homogène cette nouvelle hormone pancréatique.

Nous rapporterons les détails de la technique utilisée pour la préparation de la vagotonine qui a servi aux recherches effectuées par Santenoise et ses collaborateurs.

EXTRACTION DE LA VAGOTONINE BRUTE

I. — 400 grammes de pancréas, débarrassés très soigneusement des tissus étrangers, sont broyés, la pulpe est délayée dans 600 ccm. d'alcool à 95 %. On ajoute du HCl concentré ($D = 1,19$) dans la proportion de 10 ccm. par litre d'alcool employé, soit en tout 6 ccm.

On laisse macérer une nuit à la glacière; le lendemain, on passe sur gaze et le résidu de tissus est remis en contact avec 600 ccm. d'alcool à 95° et 6 ccm. de HCl. Cette seconde macération dure également douze heures.

Les deux extraits alcooliques ont un degré alcoolique apparent de 55° à 60° et un pH de 4,0 à 4,5 (colorimétrie).

II. — Les deux extraits alcooliques sont réunis. On filtre sur papier. La solution alcoolique est concentrée par distillation sous pression, réduite à une température inférieure à 40°, jusqu'à élimination de l'alcool. Le liquide est concentré ainsi au 1/15^e environ de son volume primitif, soit 80 ccm.

III. — A ce liquide aqueux, on ajoute 10 % en volume soit 8 ccm. de CHCl_3 . On observe la formation de trois couches : 1° la couche inférieure chloroformique renfermant des impuretés ; 2° un précipité renfermant la majeure partie de l'insuline ; 3° une couche aqueuse renfermant la vagotonine.

Mais il arrive également que le chloroforme ne se sépare pas complètement ; on observe alors une couche inférieure comprenant le précipité d'insuline, en suspension dans le chloroforme, et une couche supérieure aqueuse, renfermant la vagotonine. On laisse reposer deux heures et on centrifuge.

IV. — La solution aqueuse est refroidie à la glacière, on ajoute du NaCl en poudre par petites fractions et en agitant vigoureusement jusqu'à saturation on laisse reposer deux à trois heures à la glacière.

Le précipité renferme la vagotonine. On le recueille par centrifugation.

V. — Le culot est délayé dans quelques centimètres cubes d'alcool absolu et on ajoute quelques cm³ d'eau pour rendre la dissolution complète.

La solution est amenée à pH 5,6 (colorimétrie) par addition de LiOH (5 ccm. environ de solution de LiOH à 15 p. 1.000). La solution se trouble fortement.

On ajoute alors assez d'alcool à 100°, pour obtenir un degré apparent des 85 à 90°, on vérifie que la précipitation est totale ; il faut environ 50 ccm. d'alcool à 100°.

Le précipité est immédiatement recueilli par centrifugation, ou filtration sur Buchner. On sèche dans le vide sur P₂O₅ ou SO₃H².

Le rendement de vagotonine brute est d'environ 5 grammes par kilogramme de pancréas.

Par de nouvelles séries de dissolutions, refroidissements, précipitations et centrifugations successives, dont les détails sont exposés dans les travaux respectifs de Santenoise et ses collaborateurs, on transforme la vagotonine brute successivement en vagotonine A, B et D. Arrivant ainsi à une substance qui est presque intégralement dépourvue d'insuline.

Pour les recherches de laboratoire, ont aussi été utilisées des vagotonines préparées après macération, pendant des temps variant de 3 heures à 14 heures 25 ou à 37° dans de la soude décinormale, l'insuline étant, dans ces conditions, complètement détruite par la soude tandis que la vagotonine demeure active. (Santenoise, Fuchs et Vidavovitch).

Pour compléter notre étude, nous avons cherché à préciser expérimentalement s'il existait un antagonisme fonctionnel entre la vagotonine et l'adrénaline.

Cette étude nous a semblé particulièrement indiquée : 1° parce que Santenoise et ses collaborateurs ont mis en évidence l'importance de l'action exercée par la vagotonine sur la régulation de la pression artérielle. La spécificité de l'action hypotensive de la vagotonine a été minutieusement établie par ces auteurs et exposée en détail avec une riche documentation graphique dans la thèse de E. Morelle.

2° Parce qu'il a été établi sur des preuves aussi précises que celles qui ont été apportées pour l'adrénalinémie

physiologique que la vagotonine possède tous les caractères d'une véritable hormone.

En effet, l'ablation du pancréas est suivie :

a) d'une minution de l'excitabilité vaguale traduite par une diminution ou même disparition du réflexe oculo-cardiaque ;

b) par une élévation considérable du seuil d'excitabilité faradique des effets cardio-modérateurs et vaso-dépresseurs du réflexe de Hering ;

c) par une diminution de l'intensité des effets cardio-modérateurs et dépresseurs du réflexe de Hering ;

d) par un relèvement considérable de la loi des intervalles du réflexe de Hering ;

e) par un relèvement notable de la loi des nombres du réflexe de Hering.

Inversement, on peut faire réapparaître, une excitabilité normale du parasymphatique et des réponses normales des réflexes parasymphatiques chez l'animal, devenu vagotonique après pancréatectomie, par transfusion, non seulement de sang efférent de la glande pancréatique prélevé dans la veine pancréatique, mais encore de sang circulant prélevé dans la carotide ou l'artère fémoral d'un donneur vagotonique non dépancréaté.

On assiste alors, après transfusion à l'animal dépancréaté :

a) à la réapparition d'un rehaussé souvent très marqué ;

b) à l'abaissement du seuil faradique des effets cardio-modérateurs et vaso-dépresseurs du réflexe de Hering ;

c) à l'accroissement de l'intensité des effets réflexes de l'excitation du nerf de Hering ;

d) à l'aplatissement de la loi des intervalles ;

e) à l'aplatissement de la loi des nombres.

La vagotonine exerçant ainsi non seulement une action hypotensive pharmacodynamique, mais encore une importante action régulatrice de l'activité fonctionnelle de toute une série des facteurs jouant d'une manière importante dans le maintien de la pression artérielle normale; nous avons cherché à voir s'il n'y avait pas un véritable antagonisme entre la vagotonine et l'adrénaline.

Dans le cadre des travaux entrepris par Santenaise et ses collaborateurs, nous avons effectué une série d'expériences en choisissant le lapin qui semble particulièrement sensible à l'adrénaline.

Nous avons injecté de l'adrénaline seule à un lot de lapins témoins dont la pression carotidienne était enregistrée au kymographe de Ludwig. Nous avons, chez un second lot de lapins, injecté la même dose d'adrénaline en y ajoutant une certaine quantité de vagotonine. La vagotonine que nous avons employée était une vagotonine exactement préparée d'après la technique publiée dans le Bulletin de l'Académie de Médecine du 26 juillet 1932.

Dans ces conditions, quelle qu'a été la quantité de vagotonine employée, nous n'avons jamais enregistré de diminution de l'effet hypertenseur de l'adrénaline ainsi qu'il en ressort des exemples que voici :

I. — 22 avril 1932, n° 1.061. — Lapin de 2,1 kgs. Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig :

Pression artérielle : 7,5 à 7 cm. Hg.

15 h. 40 : injection intraveineuse de 1/100^e millig. d'adrénaline.

Elévation de la pression maxima de 6 cm.

Elévation de la pression minima de 5 cm.

« Aktionspuls » moyen.

Retour à la pression normale au bout de 85 minutes.

16 h. 30 : Injection intraveineuse d'un mélange de 0,4 millig. de vagotonine V. S. 8 ^δ et 1/100^e de millig. d'adrénaline.

Elévation de la pression maxima de 6 cm.

Elévation de la pression minima de 5 cm.

« Aktionspuls » moyen.

Retour à la pression normale au bout de 85 minutes.

II. — 23 Avril 1932, n° 1.064. — Lapin de 2,3 kgs, inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression artérielle: 9 cm. Hg.

14 h. 50 : Injection intraveineuse de 1/400^e millig. par kilog. d'adrénaline (voir tracé n° 1).

Elévation de la maxima 2,5 cm. Hg.

Elévation de la minima 2,2 cm. Hg.

« Aktionspuls » faible.

Retour à la pression normale au bout de 40 minutes.

15 heures : Injection intraveineuse d'un mélange d'un milligramme de vagotonine V. S. 8 δ et de 1/400^e milligramme par kilogramme d'adrénaline.

Elévation de la maxima 2,5 cm.

Elévation de la minima 2,3 cm.

Retour à la pression normale au bout de 40 minutes.

(Voir tracé n° 2).

III. — 25 avril 1932, n° 1.065. — Lapin de 2,3 kgs. Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression artérielle : 9 cm. Hg.

17 h. 25 : Injection de 1/4 de milligramme par kilogramme d'adrénaline dans la veine jugulaire.

Elévation de la pression maxima de 5 cm.

Elévation de la pression minima de 4,5 cm.

« Aktionspuls » peu marqué.

Retour à la pression normale au bout de 45 minutes.

18 heures : Injection intraveineuse d'un mélange de 0,5 milligrammes de vagotonine V. S. 8 δ et de 1/4 de milligramme par kilogramme d'adrénaline.

Elévation de la pression maxima de 5 cm.

Elévation de la pression minima de 4,5 cm.

« Aktionspuls » peu marqué.

Retour à la pression normale au bout de 45 minutes.

IV. — 25 avril 1932, n° 1.066. — Lapin de 1,8 kgs. Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression artérielle: 7.

17 h. 5 : Injection intraveineuse de 1/400^e milligramme d'adrénaline par kilogramme.

Elévation de la pression maxima: 4,00 cm.

Elévation de la pression minima: 3,5 cm.

« Aktionspuls » léger.

Retour à la pression normale au bout de 30 minutes.

17 h. 50 : Injection intraveineuse d'un mélange de 0,5 milligramme de vagotonine V. S. 8 ⁸ et de 1/400^e milligramme d'adrénaline par kilogramme.

Elévation de la pression maxima: 3,8 cm.

Elévation de la pression minima: 3,5 cm.

« Aktionspuls » léger.

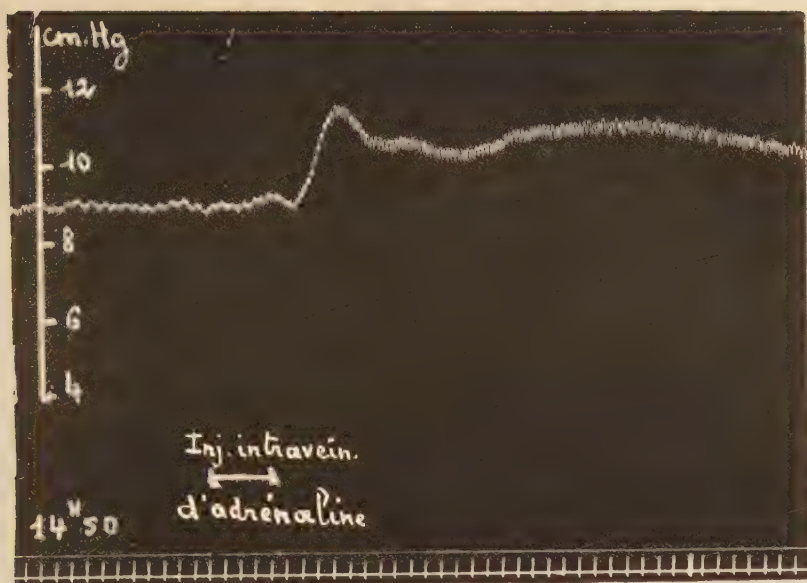
Retour à la pression normale au bout de 30 minutes.

L'injection intraveineuse d'un mélange de vagotonine et d'adrénaline n'empêche pas l'effet hypertenseur habituel de cette dernière.

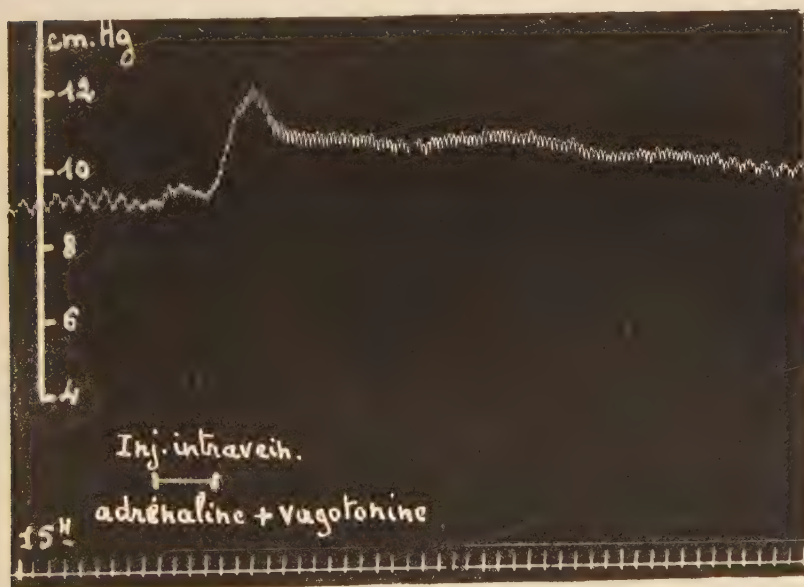
23 avril 1932, n° 1.064. — Lapin de 2,3 kgs. Inscription de la pression carotidienne.

14 h. 50 : Injection intraveineuse de 1/400^e milligramme d'adrénaline par kilogramme (tracé n° 1).

15 heures: Injection intraveineuse d'un mélange de 1 milligramme de vagotonine V. S. 8 ^δ et de 1/400^e milligramme d'adrénaline par kilogramme. L'effet hypertenseur de l'adrénaline n'est pas modifié (tracé n° 2).



Tracé I. 23 avril 1932, n° 1.061. — Lapin, injection intraveineuse d'adrénaline seule.



Tracé II. — Même animal. — Injection intraveineuse d'un mélange de vago-tonine et d'adrénaline. L'effet hypertenseur de l'adrénaline n'est pas modifié.

Ce résultat ne nous a pas étonné, car l'injection intra-veineuse des doses, même élevées de vagotonine, ne produit jamais de chute brusque de la pression artérielle. A l'inverse des extraits pancréatiques précités, dont l'injection est toujours suivie d'une chute immédiate de la pression artérielle. L'injection de vagotonine ne peut donc pas contrebalancer par son action immédiate, l'action hypertensive de l'adrénaline qui, par contre, est véritablement neutralisée par l'action hypotensive brusque de doses suffisantes, d'autres extraits pancréatiques tels que l'angioxyl ou la kallicréine.

De même que la vagotonine ne paraît pas capable d'empêcher, lorsqu'elle est mélangée à l'adrénaline, l'action hypertensive de cette dernière; de même, l'adrénaline n'est pas capable d'empêcher, lorsqu'elle est mélangée à la vagotonine, l'action vagotonisante de cette hormone, ainsi que son action hypotensive, tardive, lente et progressive, ainsi que l'on peut se rendre compte par les graphiques suivants :

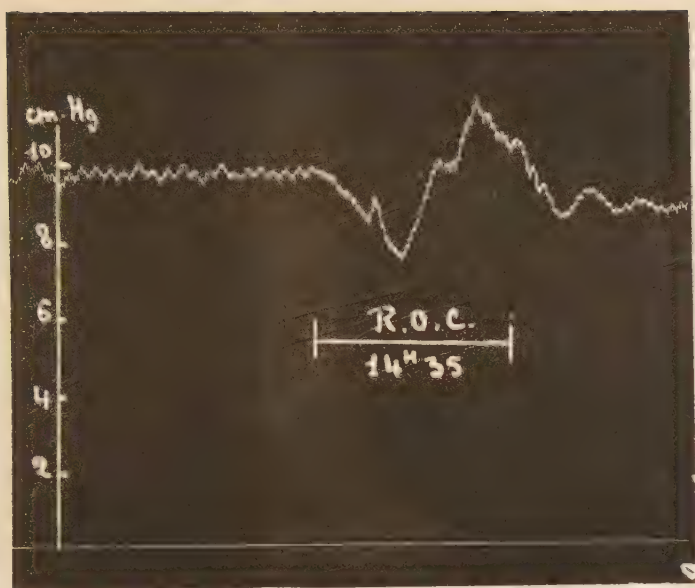
23 avril 1932, n° 1.064. — Lapin de 2,3 kgs. Inscription de la pression carotidienne.

14 h. 35 : R. O. C. avant; courbe de pression (tracé n° 3).

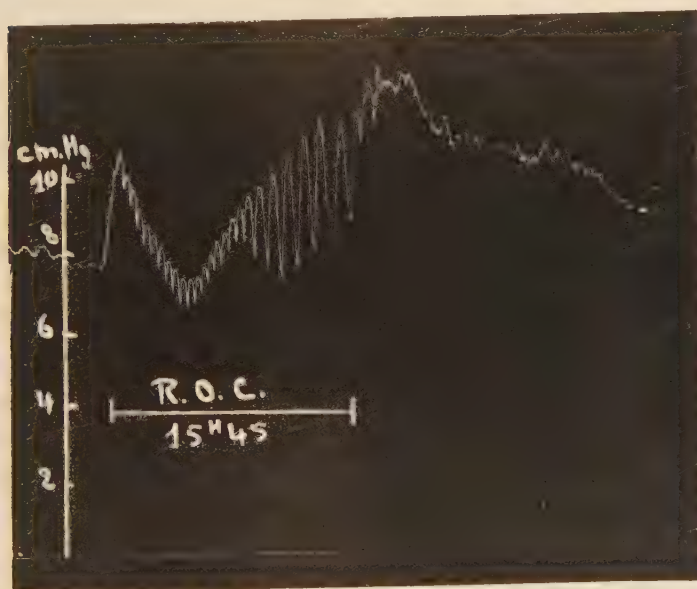
14 h. 50 : Injection intraveineuse de 1/400^e milligramme d'adrénaline par kilogramme.

15 heures : Injection intraveineuse d'un mélange d'un milligramme de vagotonine V. S. 8 ^o et de 1/400^e milligramme d'adrénaline par kilogramme.

15 h. 45 : R. O. C. augmentation très nette. La pression artérielle a baissé de 2 cm. Hg, l'action hypotensive de la vagotonine n'a pas été empêchée par l'adrénaline (tracé n° 4).



Tracé III. — 23 avril 1932, n° 1.064. — Lapin. Pression artérielle. R. O. C. avant.



Tracé IV — Même animal — L'adrénaline n'a pas empêché ni l'action hypotensive de la vagotonine, ni son action sur le R. O. C.

Cependant, on n'a pas le droit de conclure, bien qu'il n'y ait pas de neutralisation pharmacodynamique de l'adrénaline par la vagotonine et de la vagotonine par l'adrénaline, à l'absence de corrélations fonctionnelles entre le pancréas et les surrénales ou même entre la vagotonine et l'adrénaline.

En effet, une injection de vagotonine modifiant l'excitabilité du parasympathique tout entier et en particulier modifiant la rapidité et l'intensité de réponses cardio-modératrices et vaso-dilatatrices des réflexes de défense contre l'hypertension, modifie l'intensité et les caractères des réactions consécutives à l'injection d'une dose hypertensive d'adrénaline.

Ainsi qu'il résulte des faits rapportés par Santenoise, Franck, Merken et Vidacovitch.

La constatation expérimentale de l'action exercée par la vagotonine sur divers éléments organo-végétatifs, et, en particulier, sur ceux qui interviennent dans la régulation de la pression artérielle (tonus et excitabilité des centres pneumogastriques, sensibilité des systèmes dépresseurs, Cyon-Ludwig et Hering, tonus sympathique), nous a fait nous demander si cette hormone n'était pas capable de modifier l'allure des réactions de l'organisme à l'adrénaline.

Nous avons, à cet effet, entrepris une série d'expériences sur le chien et sur le lapin, en étudiant les modifications de la courbe de pression artérielle, carotidienne ou fémorale, consécutives à l'injection intraveineuse de

quantités diverses d'adrénaline, chez les animaux témoins et chez les animaux ayant reçu préalablement de la vagotonine.

L'analyse des courbes d'hypertension adrénalinique ainsi enregistrée, nous a permis de constater que la vagotonine exerce une influence certaine, en augmentant les diverses réactions de défense de l'organisme vis-à-vis de l'hypertension adrénalinique. Chez les animaux témoins, chiens ou lapins, on note une curieuse relation entre l'allure des courbes post-adréaliniques et l'excitabilité réflexe du vague mesurée avant administration de l'adrénaline. Or, il est probable qu'il existe une relation entre la vagotoninémie physiologique des animaux et l'activité fonctionnelle de leur système parasympathique.

1° Animaux témoins. — a) Chez les animaux hypovagotoniques l'élévation de la maxima est généralement importante, la minima s'élève aussi dans des proportions considérables. On ne note pas d'effets cardio-modérateurs importants et le retour à la normale est d'assez longue durée.

b) Par contre, chez les animaux nettement vagotoniques, à réflexe oculo-cardiaque positif, on note, quelquefois, une élévation moindre de la maxima, ou du moins, une élévation de moindre durée que chez les hypovagotoniques. L'effet cardio-modérateur est extrêmement marqué. La minima s'élève peu, par suite, semble-t-il, de l'entrée en jeu des réactions de défense

cardio-modératrices et vaso-motrices, déclenchées par l'hypertension. Le retour à la normale est généralement plus rapide.

2° Animaux ayant reçu de la vagotonine. — En administrant de la vagotonine nous avons observé un accroissement encore plus net et plus marqué des réactions de défense à l'hypertension adrénalinique.

Nous avons, dans cet ordre d'idées, effectué plusieurs types d'expériences.

A) Dans un premier groupe nous avons comparé, chez le même animal, les courbes d'hypertension adrénalinique avant et après administration de vagotonine, en prenant soin de ne pratiquer la seconde injection d'adrénaline que plusieurs heures après la disparition des réactions provoquées par la première injection.

Nous avons pu constater ainsi que : 1° l'administration préalable de vagotonine ne paraît efficace sur l'hypertension adrénalinique que lorsqu'elle a provoqué des modifications nettes de l'activité fonctionnelle du système végétatif ; 2° l'administration de vagotonine doit être effectuée un temps assez notable avant la seconde injection d'adrénaline ; 3° l'injection de vagotonine pratiquée en même temps que l'injection d'adrénaline ne modifie pas la courbe d'hypertension adrénalinique, nouveau caractère différenciant nettement l'action régulatrice de la vagotonie sur la pression artérielle de l'action hypotensive des extraits d'organes, dont certains, administrés à doses suffisantes, peuvent,

par leurs actions hypotensives immédiates propres, voiler l'action hypertensive de l'adrénaline.

La courbe d'hypertension adrénalinique semble, après administration préalable de vagotonine, présenter généralement des modifications de l'ordre suivant : 1° élévation moindre de la maxima ; 2° élévation nettement moindre de la minima ; 3° action cardio-modératrice très marquée ; 4° retour rapide à la pression normale.

Notons, cependant, que ces diverses modifications se manifestent chacun avec des intensités variables selon les animaux. Cela se conçoit aisément si l'on veut bien se rappeler la complexité des facteurs qui entrent en jeu dans les réactions de défense à l'hypertension, et à l'hypertension adrénalinique, en particulier.

Ainsi, avec les doses assez fortes, c'est l'accroissement de l'effet cardio-modérateur qui est le plus net. Avec les doses faibles la rapidité de retour à l'état normal est particulièrement nette, comme si, après la vagotonine, l'organisme était particulièrement apte à déclencher très rapidement ses mécanismes de défense à l'hypertension. Ce point nous paraît important à souligner, car, seule, l'administration pharmacologique de l'adrénaline à faibles doses, peut être comparée à l'adrénalinémie physiologique.

On observe aussi des différences assez nettes entre les réactions du chien et celles du lapin. C'est chez le chien, en particulier, qu'on note le plus souvent de faibles variations de la minima, ou même, quelquefois, un

abaissement de cette minima, soit par suite de l'intensité des effets cardio-modérateurs, soit, peut-être, par l'entrée en jeu de mécanismes vaso-dilatateurs compensateurs.

B) Dans un autre groupe, nous avons pratiqué une seule injection d'adrénaline, après avoir injecté de la vagotonine. Nous avons, dans ces conditions, enregistré des résultats du même ordre que ceux précédemment rapportés.

Nous avons pu noter, chez des animaux ayant reçu de la vagotonine, pendant plusieurs jours, des réactions particulièrement nettes ».

Les auteurs concluent donc de la façon suivante :

« L'administration préalable de vagotonine modifie l'allure de la courbe de l'hypertension adrénalinique. Elle paraît agir, non point en neutralisant l'action hypertensive de l'adrénaline, mais en rendant plus sensibles les mécanismes de défense vis-à-vis de l'hypertension.

Aussi conçoit-on que la vagotonine ne soit efficace que si elle a été administrée un temps assez long avant l'adrénaline pour permettre son action sur les mécanismes régulateurs de la pression artérielle ».

De plus, des recherches, non encore publiées, effectuées par Santenaise et ses collaborateurs, paraissent établir que la vagotonine augmente l'excitabilité des centres parasympathiques inhibiteurs des centres adrélino-sécrétoires. Nous ne pouvons pas entrer dans les

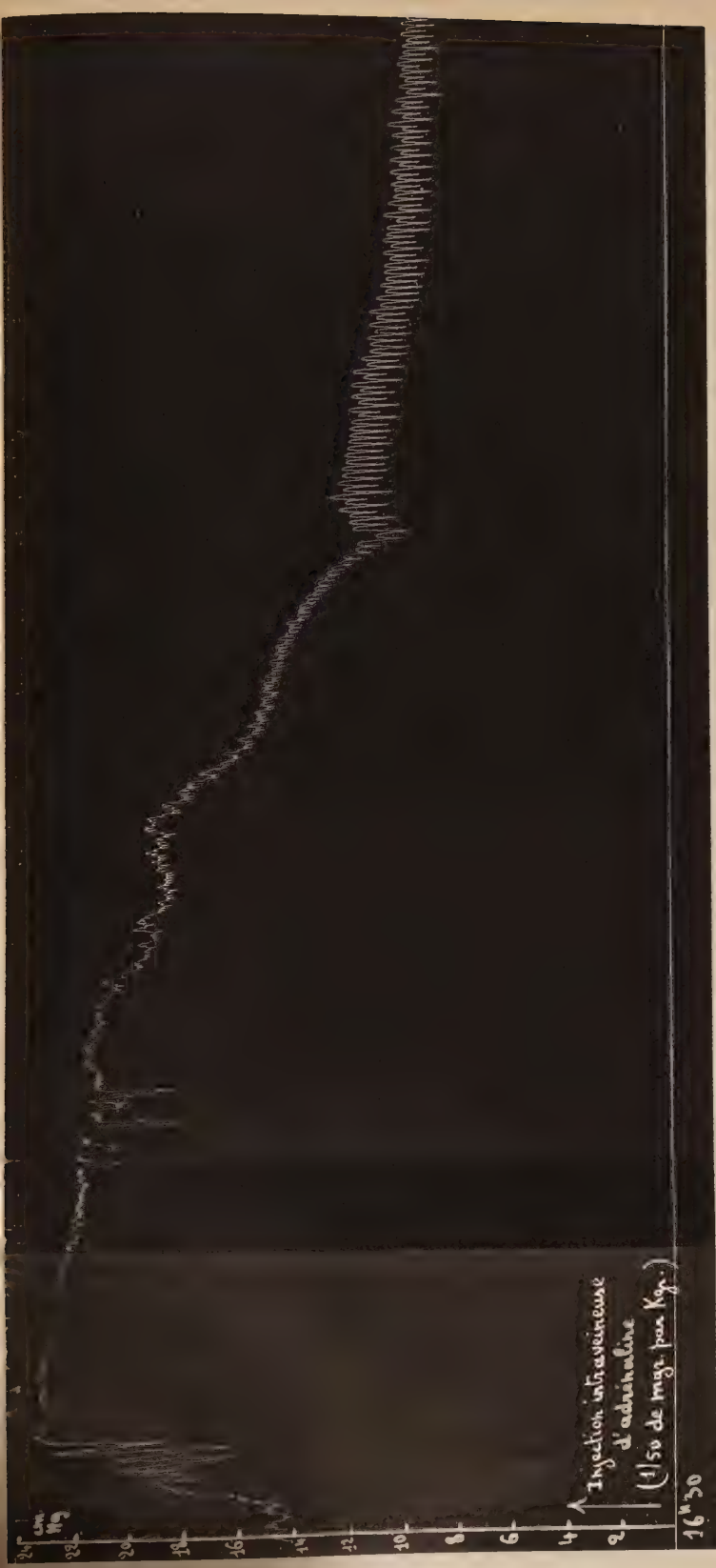
Les réactions normales de défense contre l'hypertension sont favorisées et augmentées par l'administration préalable de vagotonine.

9 mars 1932, n° 1.019. — Lapin de 2 kg. 550. Inscription de la pression fémorale.

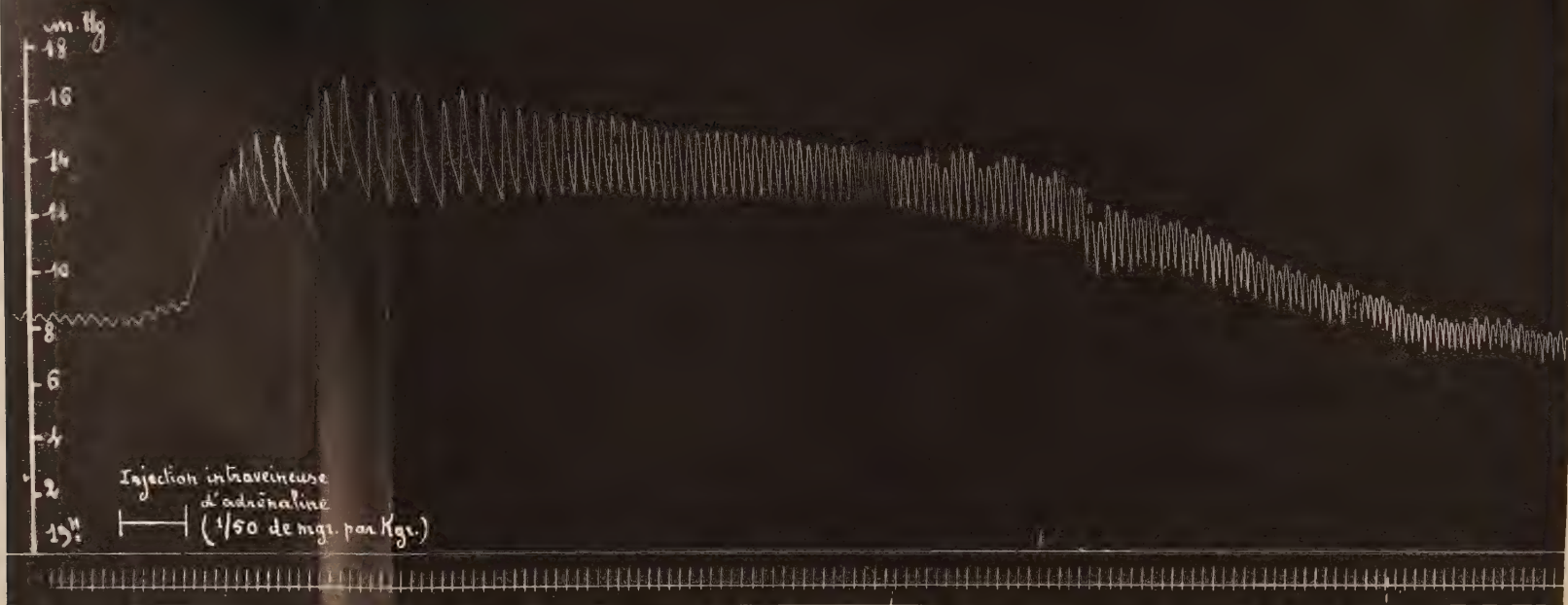
16 h. 30: Injection intraveineuse de 1/50^e mmgr. d'adrénaline par kilogramme; avant vagotonine (tracé n° 5).

16 h. 45 : Injection sous-cutanée de 1/20^e mmgr. de vagotonine V. S. 8 ^δ par kilogramme. Chute lente et progressive de la pression.

19 heures : Injection intraveineuse de 1/50^e mmgr. d'adrénaline par kilogramme. Diminution de l'effet hypertenseur par mise en jeu de réactions cardio-modératrices considérables (tracé n° 6).



Tracé V. 9 mars 1932, n° 1.019. — Lapin Hypertension adrénalinique avant vagotonine.



Tracé VI. — Même Lapin. — Hypertension adrénalinique après vagotonine. Réaction cardio-modératrice considérable.

CONCLUSIONS

1° — Il résulte des faits expérimentaux précédemment rapportés :

a) Qu'on peut annihiler l'action hypertensive de l'adrénaline par diverses substances extraites du pancréas telles que la choline (Desgrez et Chevalier), l'extrait pancréatique de Gautrelet, l'extrait pancréatique de Noyons, l'extrait pancréatique désinsuliné de Pierre Gley et Kisthinos, et la kallicréine de Frey et Kraut;

b) Que, par contre, l'on ne peut pas supprimer l'action hypertensive de l'adrénaline par injection concomitante des substances à caractère hormonal extraites du pancréas telles que l'insuline et la vagotonine.

2° — Le fait que l'action hypertensive de l'adrénaline n'est pas annihilée par les substances pancréatiques véritablement hormonales ne permet pas de conclure à l'absence de relations entre l'adrénaline et ces substances, pas plus qu'à l'absence de corrélations fonctionnelles entre les surrénales et le pancréas. En effet,

comme nous l'avons constaté, l'insuline et la vagotonine peuvent l'une et l'autre influencer l'action de l'adrénaline sans que les effets hypertenseurs immédiats de celles-ci soient modifiés.

Vu :

LE DOYEN,
BALTHAZARD.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE THÈSE,
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- H. ALESSANDRI. — *Recherches sur l'effet hypenseur des extraits pancréatiques désinsulinés*. C. R. Soc. Biol. 1930-105-p. 247.
- DESGREZ et CHEVALIER. — *Action de la choline sur la pression artérielle*. C. R. AC. SC. 1908-CXLVI-p. 89.
- EPPINGER FALTA et RUDINGER. — *Ueber die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion*. Zeitsohr. f. Kl. Medc 66-1908 p. 1 à 52. Zeitschr. f. Kl. Med. 67-1909, p. 380
- FREY E. K. — *Kreislaufhormon und innere Sekretion*. Münch. med. Wochenschr., 1929, n° 47, p. 1951.
- FREY E. K. et KRAUT H. — *Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung*. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1928, CXXXIII, p. 1.
- FREY E. K. KRAUT et SCHULTZ. — *Über eine neue innersekretorische Funktion des Pankréas*. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1930, CLVIII, p. 334.
- GARRELON L. et SANTENOISE. — *Action de l'insuline sur l'excitabilité du pneumogastrique*. C. R. Soc. Biol. 1924, XC., p. 470.

- GARRELON, SANTENOISE et LE GRAND. — *Action du pancréas sur le tonus et l'excitabilité du pneumogastrique*. C. R. Soc. Biol. 1925. XCIII, p. 1233.
- GARRELON, SANTENOISE et TINEL. — *Recherches expérimentales sur le rôle du système organo-végétatif dans les intoxications et le choc anaphylactique*. XVII^e Congrès Français de Médecine, Bordeaux, 1923.
- GARRELON, SANTENOISE et TINEL. — *Vago-sympathique, anaphylaxie et intoxication*. Presse Médicale, 7 avril 1923.
- GAUTRELET J. — *Choline et glycosurie adrénalinique*. C. R. Soc. Biol. 1908. LXV, p. 173.
- GAUTRELET J. — *Mécanisme de l'action hypotensive de certaines glandes*. C. R. Soc. Biol. 1908, LXV, p. 176.
- GAUTRELET J. — *La choline dans l'organismes*. C. R. Soc. Biol., 1908, LXV, p. 448.
- GAUTRELET J. — *La choline. Son rôle hypotenseur dans l'organisme*. J. de physiol. et pathol. génér., 1909, XI, p. 227.
- GLE Y E. — *Valeur physiologique de la glande surrénale des animaux privés de pancréas*. C. R. Soc. Biol. LXXVIII, 1915, p. 1.
- GLE Y E. et QUINQUAUD A. — *Contribution à l'étude des interrelations humorales I. Action de l'extrait*

thyroïdien et en général des extraits d'organes sur la sécrétion surrénale. Arch. Inst. de Physiol., 1914, p. 152.

GLEY P. et KISTHINIOS N. — *L'action de l'insuline sur la pression artérielle.* Bull. de l'Acad. de Méd., 1928. C., p. 1250.

GLEY P. et KISTHINIOS N. — *Sur l'action hypotensive des extraits pancréatiques.* C. R. Soc. Biol., 1928, XCIX, p. 1840.

GLEY P. et KISTHINIOS N. — *A propos de l'action des extraits pancréatiques sur la pression artérielle.* C. R. Soc. Biol., 1929, C., p. 90.

GLEY P. et KISTHINIOS N. — *Sur l'existence, dans les extraits pancréatiques d'une substance hypotensive distincte de l'insuline.* C. R. Soc. Biol., 1929, C., p. 971.

HEKS M. VON SZAKALL A. — *Der Insulin-Adrenalin Antagonismus im Plethysmogramm und dessen Zusammenhang mit der Konstitution.* (Deutsches Arch. f. Klin. Med. 154 365-371, 1927).

HOUISSAY B. A., LEWIS J. T. et MOLINELLI E. A. — *Rôle de la sécrétion d'adrénaline pendant l'hypoglycémie produite par l'insuline.* C. R. Soc. Biol., XCI, 1924, p. 1011.

KOGAN V. — *Antagonismus und Synergismus des Insulins, Adrenalins und Pituitrins* (Ztschr. f. Klin. Med. 104 : 457-472, 1926).

SANTENOISE D., FUCHS G. et VIDACOVITCH. — *Action de la soude sur la vagotonine*. C. R. Soc. Biol., 1932. CIX, p. 1203.

SANTENOISE D., MERKLEN L., PORC'HER Y. et VIDACOVITCH M. — *Vagotonine et excitabilité réflexe cardiomodératrice*. C. R. Soc. Biol., 1932, CIX, p. 1197.

SANTENOISE D., MERKLEN L., PORC'HER Y. et VIDACOVITCH M. — *Action de la vagotonine sur le système nerveux végétatif parasympathique et sympathique chez l'homme*. C. R. Soc. Biol., 1932. CX, p. 617.

SANTENOISE D. et PENAU H. — *La préparation de la vagotonine*. Acad. de Méd., 21 juin 1932.

SANTENOISE D., VERDIER H. et VIDACOVITCH M. — *Isolement d'une nouvelle hormone pancréatique, régulatrice de l'activité vagale (vagotonine)*. Rev. Franç. Endocrin. Juin 1930, VIII, n° 3.

VAQUEZ, GLEY P. et KISTHINIOS. — *Sur l'atténuation de la toxicité de l'adrénaline par la substance hypotensive du pancréas*. C. R. Soc. Biol., 1929, C, p. 1088.

